

Małgorzata Szelachowska, Anna Zonenberg

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku

Leczenie nadciśnienia tętniczego w cukrzycy

Treatment of hypertension in diabetes

STRESZCZENIE

Celem leczenia nadciśnienia tętniczego w cukrzycy jest uzyskanie wartości ciśnienia poniżej 130/80 mm Hg, ochrona ważnych dla życia narządów, zmniejszenie liczby incydentów sercowo-naczyniowych oraz zmniejszenie ogólnej śmiertelności. Leczenie nadciśnienia tętniczego w cukrzycy ma charakter kompleksowy. Terapia nefarmakologiczna obejmuje stosowanie diety cukrzycowej oraz wysiłku fizycznego, natomiast w leczeniu farmakologicznym stosuje się: inhibitory konwertazy angiotensyny II (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), leki moczopędne lub β -adrenolityczne oraz blokery kanałów wapniowych. Inne leki, które wykorzystuje się w leczeniu, to blokery receptora angiotensyny II (AT1), blokery α_1 -adrenerygiczne i agoniści receptorów imidazolowych I1. Inhibitory konwertazy angiotensyny II uważa się za leki pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. Wykazano, że działają one nefro- i kardioprotekcyjnie. Stosowanie inhibitorów ACE zmniejsza ryzyko powikłań i zgonu z powodu chorób układu krążenia. Lekami drugiego rzutu stosowanymi w zależności od chorób współwystępujących są diuretyki lub leki β -adrenolityczne. Wskazaniami do zastosowania leków β -adrenolitycznych są: choroba niedokrwienna serca, przebyty zawał lub zastoinowa niewydolność serca. Blokery kanałów wapniowych nie nasilają zaburzeń lipidowych, a także nie pogarszają tolerancji glukozy; niedihydropirydynowi antagoniści wapnia zmniejszają

białkomocz; leków α_1 -adrenolitycznych nie zaleca się w monoterapii u chorych na cukrzycę; AT1 podaje się w przypadkach złej tolerancji inhibitorów ACE. Obecnie nie ma długoterminowych badań na temat działania agonistów receptorów imidazolowych I1. W dotychczasowych obserwacjach nie wykazano ich niekorzystnego wpływu na metabolizm węglowodanów i profil lipidowy. U chorych na cukrzycę leczenie nadciśnienia tętniczego należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od schorzeń towarzyszących. Korzystne skutki powoduje terapia skojarzona z zastosowaniem małych lub średnich dawek leków hipotensyjnych.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, leczenie hipotensyjne

ABSTRACT

The goal of the treatment of hypertension in diabetes should include values of blood pressure below 130/80 mm Hg, protection of vital life organs, decrease of cardio-vascular events and lowering general mortality. Treatment of hypertension in diabetes is very complex. Non-pharmacological treatment includes following diabetic diet and exercise regime. Pharmacological treatment includes angiotensin I converting enzyme inhibitors (ACE-I), diuretics, β -blockers, and calcium channel blockers. Other agents used in hypertension treatment are angiotensin II receptor blockers (AT1), α -blockers, imidazol receptor agonists. ACE-I inhibitors are considered first-choice drugs in the therapy of hypertension in the patients with diabetes. It has been proved that they exhibit nefro- and cardioprotective properties. The use of ACE-I inhibitors decreases the risk of complications and death due to cardio-vascular system complications. The agents, which should be recommended as second-line, are diuretics

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Małgorzata Szelachowska
Klinika Endokrynologii Akademii Medycznej
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok
tel. (0 85) 746 86 07, 746 82 39, faks (0 85) 744 76 11
e-mail: mszelachowska@poczta.onet.pl

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 6, 345-354

Copyright © 2004 Via Medica

Nadesłano: 28.10.2004 Przyjęto do druku: 29.11.2004

and β -blockers depending on concomitant diseases. The indications for the application of β -blockers include ischaemic heart disease, the history of myocardial infarction and congestive heart failure. Calcium channel blockers have no effect on lipid disturbances and do not impair glucose tolerance. Non-dihydropyridine calcium antagonists decrease proteinuria. Alpha-blockers are not recommended in monotherapy for the patients with diabetes. AT1 receptor antagonists are to be considered in case of ACE-I inhibitors intolerance. Recently there have been no long-term studies available for the assessment of imidazol — receptor agonists. Up till now no observations have proved their influence on carbohydrates metabolism and lipid profile. In the patients with diabetes an individual treatment of hypertension is important which should be also chosen depending on co-existing diseases. Combined treatment using small doses of hypotensive agents is usually effective.

Key words: diabetes type 2, hypertension, the hypotensive treatment

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę występuje znacznie częściej niż w populacji ogólnej: u 10–30% chorych na cukrzycę typu 1, u 40–50% chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 oraz u 20–40% osób z upośledzoną tolerancją węglowodanów (IGT, *impaired glucose tolerance*). Dane te zmieniają się w zależności od wieku, stopnia otyłości lub przynależności etnicznej. Ryzyko rozwoju cukrzycy u chorych z nadciśnieniem tętniczym jest prawie 2-krotnie wyższe niż u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [1].

Nadciśnienie tętnicze należy do głównych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca (IHD, *ischemic heart disease*) i mikroangiopatii, takich jak retinopatia i nefropatia. U chorych na cukrzycę typu 1 nadciśnienie jest często następstwem nefropatii. Natomiast w cukrzycy typu 2 jest ono najczęściej elementem zespołu metabolicznego (otyłość, hiperglikemia, dyslipidemia), któremu również często towarzyszą choroby układu krążenia [2]. Calo i wsp. [3] zaobserwowali, że nadciśnienie w cukrzycy przyspiesza rozwój mikroangiopatii i 2-krotnie, w porównaniu do chorych na cukrzycę bez nadciśnienia, zwiększa ryzyko wystąpienia IHD. Inni autorzy podają, że już ciśnienie wyższe niż 115/75 mm Hg u chorych na cukrzycę zwiększa ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność [4, 5].

Według wielu autorów rozwój nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę powodują liczne czynniki, takie jak: hiperglikemia, hiperinsulinizm i insulinooporność, otyłość, wzmożona aktywność układu współczulnego, retencja sodu i wody, nefropatia cukrzycowa, pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), miażdżycy i zwężenie tętnic nerkowych oraz czynniki genetyczne i środowiskowe [5, 6]. Do innych, bardzo ważnych przyczyn rosnącej częstości cukrzycy i nadciśnienia tętniczego należą: starzenie się populacji, wydłużenie czasu przeżycia chorych na cukrzycę, coraz lepsze możliwości opieki zdrowotnej i niestety częstsza otyłość wskutek niedostatecznej aktywności fizycznej i zbyt kalorycznej diety [6].

Kryteria rozpoznania nadciśnienia tętniczego

Diagnozę nadciśnienia tętniczego stawia się na podstawie bezwzględnych wartości ciśnienia wyrażonych w milimetrach słupka rtęci [mm Hg], uzyskanych w czasie pomiarów sfigmomanometrem. Zgodnie z VII Raportem Amerykańskiego Narodowego Komitetu do Zapobiegania, Wykrywania, Oceny i Leczenia Nadciśnienia Tętniczego z 2003 roku (*The VII Report of The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*, 2003; JNC 7) nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych rozpoznaje się, gdy średnia wartość wyliczona z 2 lub większej liczby pomiarów ciśnienia rozkurczowego wynosi 90 mm Hg lub gdy średnia wartość ciśnienia skurczowego jest równa lub większa od 140 mm Hg [5]. W zaleceniach JNC 7 za wartości prawidłowe uznano ciśnienie skurczowe poniżej 120 mm Hg i ciśnienie rozkurczowe poniżej 80 mm Hg, natomiast ciśnienie tętnicze mieszczące się w przedziale 120–139/80–89 mm Hg określono jako „stan przednadciśnieniowy”. Zrezygnowano natomiast z pojęć ciśnienia wysokiego prawidłowego i nadciśnienia granicznego, a nadciśnienie podzielono na 2 okresy, zamiast — jak dotychczas — na 3 [5]. Pod pojęciem leczniczej normalizacji ciśnienia tętniczego należy rozumieć utrzymywanie u młodych chorych na cukrzycę jego wartości poniżej 130/80 mm Hg. Ciśnienie u chorych w starszym wieku również nie powinno przekraczać tej wartości, jeżeli jest ona dobrze tolerowana [5, 7].

Dane kliniczne uzyskane w badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), a także we wcześniejszych próbach klinicznych, spowodowały określenie w 1999 roku pożądanych wartości ciśnienia tętniczego w wyrównanej cukrzycy na poziomie 140/85 mm Hg. W ciągu kilku następnych lat

wartość ta znacznie się zmieniła, zatrzymując się na poziomie 130/80 mm Hg i 125/75 mm Hg w przypadku białkomoczu spowodowanego nefropatią cukrzycową. Obniżenie oczekiwanych wartości ciśnienia tętniczego zarówno w populacji ogólnej, jak również u chorych na cukrzycę wynikało ze znacznych korzyści klinicznych — wraz z obniżaniem się ciśnienia tętniczego istotnie zmniejszyła się także liczba poważnych powikłań naczyniowych [8–10]. Radykalizacja wytycznych okazała się zatem jak najbardziej uzasadniona.

W 2003 roku opublikowano 2 ważne dokumenty zawierające standardy postępowania w nadciśnieniu tętniczym: amerykański — JNC 7 i europejski — Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym. Aktualne wytyczne *European Society of Hypertension i European Society of Cardiology*. W obu zaleceniach zawarto wspólny pogląd na temat granicy, do której powinno się obniżyć ciśnienie tętnicze. Jednocześnie nadciśnienie tętnicze towarzyszące cukrzycy uznano za sytuację szczególną, wymagającą odrębnych standardów postępowania. Konieczne jest więc dążenie do uzyskania ciśnienia tętniczego na poziomie 130/80 mm Hg; stwierdzono, że najbardziej korzystna byłaby wartość nawet 115/75 mm Hg (pod warunkiem dobrej tolerancji). Wartość ciśnienia tętniczego 115/75 mm Hg przyjęto za granicę, po przekroczeniu której podwaja się ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego przy wzroście ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg i rozkurczowego o 10 mm Hg [5, 11].

W listopadzie 2003 roku ukazały się również zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia i Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (WHO/ISH), które nie zawierają liczbowej klasyfikacji nadciśnienia tętniczego. Podkreślono w nich natomiast decydujące znaczenie oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, uwzględniającego zarówno wysokość ciśnienia tętniczego, jak i obecność innych sercowo-naczyniowych czynników ryzyka, powikłań narządowych oraz chorób współistniejących. Pod tym względem są one zbliżone do zaleceń europejskich, w których przykładą się dużą wagę do stratyfikacji ryzyka, różnią się natomiast w większym stopniu od wytycznych amerykańskich, w których podstawą rozpoznania i leczenia nadciśnienia są głównie wartości ciśnienia tętniczego [12]. W nowych zaleceniach WHO/ISH kategorie ryzyka ograniczono do 3 (małe, średnie i duże), pomijając kategorię „ryzyko bardzo duże”. Zaliczenie pacjenta do jednej z tych kategorii wyznacza prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego (udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem albo zawał serca) w ciągu najbliższych 10 lat. Ryzyko to wynosi odpowiednio: poniżej 15%, 15–20% i powyżej 20% [12].

Leczenie nadciśnienia tętniczego współistniejącego z cukrzycą

Do ogólnych celów leczenia cukrzycy typu 2 należą: przedłużenie średniej długości życia do wartości charakteryzującej populację ogólną, zmniejszenie liczby incydentów sercowo-naczyniowych oraz zapobieganie rozwojowi przewlekłych powikłań cukrzycy poprzez wyrównanie metaboliczne, ochronę ważnych dla życia narządów, zapewnienie dobrej jakości życia oraz uzyskanie optymalnej wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego.

Leczenie nadciśnienia tętniczego w cukrzycy ma charakter kompleksowy i obejmuje:

- leczenie nefarmakologiczne;
- leczenie farmakologiczne;
- edukację.

Leczenie nefarmakologiczne

Leczenie nefarmakologiczne należy wdrażać u każdego chorego na cukrzycę i zarazem przekonać go o korzyściach tej terapii. Postępowanie nefarmakologiczne obejmuje: stosowanie diety cukrzycowej z deficytem energii 300–500 kcal na dobę, ograniczenie spożycia soli (2,4 g/d., w nefropatii — 2,0 g/d.), białka (10% wartości kalorycznej, < 0,8 g/kg mc.) i tłuszczów oraz odpowiednie zwiększenie aktywności fizycznej. Stosowanie takiej diety zwykle wiąże się z ograniczeniem spożycia sodu do 75–100 mmol na dobę i podażą potasu w zakresie 50–90 mmol. Działania te zmniejszają hiperinsulinemię i insulinooporność, co w konsekwencji wpływa na obniżenie ciśnienia tętniczego. Do dalszych i niezbędnych poczynań należą: rezygnacja z palenia tytoniu i picia alkoholu oraz unikanie sytuacji powodujących stres. Przestrzeganie tych wszystkich zaleceń lekarskich jest bardzo trudne i, jak wynika z badań, właściwie stosuje się do nich jedynie 7% chorych na cukrzycę typu 2 [2, 7, 13].

Leczenie nefarmakologiczne prowadzi się, kontrolując często przez 3 miesiące wartości ciśnienia tętniczego. Jeśli po 3 miesiącach optymalne wartości ciśnienia tętniczego (130/80 mm Hg) nie zostaną osiągnięte, należy wdrożyć farmakoterapię. Mimo oczywistych zalet modyfikacji stylu życia, trudno ją osiągnąć, a jej ochronny wpływ może być słabszy niż farmakoterapii. Ponadto, dotychczas nie przeprowadzono badań na temat leczenia nefarmakologicznego z udziałem odpowiedniej grupy kontrolnej, dlatego ze względu na wysokie ryzyko bardzo wcześnie należy rozpocząć leczenie farmakologiczne [7].

Leczenie farmakologiczne

W sytuacji gdy leczenie nefarmakologiczne jest nieskuteczne lub gdy współistnieją objawy późnych

naczyniowych powikłań cukrzycy, należy zastosować leki hipotensyjne. Idealny lek z tej grupy stosowany u chorego na cukrzycę powinien nie tylko skutecznie obniżać ciśnienie tętnicze, ale także być obojętny metabolicznie oraz wykazywać działanie kardio- i nefroprotekcyjne.

Poszczególni autorzy podają różny dobór leku przeciwnadciśnieniowego u chorych na cukrzycę. Według Kaplana [6] kolejność stosowania leków powinna być następująca: inhibitory ACE, długodziałające diuretyki, blokery kanałów wapniowych lub leki β -adrenolityczne i inne leki. W swoim opracowaniu Blackshear i Schwartz [14] zalecają włączanie leków obniżających ciśnienie u chorych na cukrzycę w następującej kolejności: inhibitory ACE, leki moczopędne (lub β -adrenolityczne), leki β -adrenolityczne, blokery kanałów wapniowych oraz inne leki. Według zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) z 2004 roku przy ciśnieniu tętniczym powyżej 140/90 mm Hg należy włączyć lek o udowodnionej skuteczności w zmniejszaniu częstości incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę, czyli inhibitor ACE, antagonistę receptora angiotensyny II, lek β -adrenolityczny, lek moczopędny lub bloker kanałów wapniowych. Wiadomo również, że dobre wyrównanie ciśnienia uzyskiwano zwykle przy zastosowaniu przynajmniej 2 leków, jednak wszyscy powinni otrzymywać inhibitor ACE lub antagonistę receptora angiotensyny II [7].

Inhibitory ACE

Jak widać z przedstawionych wyżej danych, inhibitory ACE są lekami pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. Leki z tej grupy wykazują bardzo korzystne działanie, które zależy od: wzrostu stężenia bradykininy, pośrednio — tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) oraz PGI₂, co powoduje rozkurcz naczyń, działanie przeciwzapalne, przeciwwskrzepowe, antymitogenne, antyoksydacyjne oraz przeciwmiażdżycowe. Drugim elementem ich działania jest zmniejszenie stężenia angiotensyny II, co wywołuje zniesienie efektów: naczynioskurczowego, prozakrzepowego, prozapalnego, mitogennego, prooksydacyjnego czy promiażdżycowego.

Wielu autorów opisuje korzyści płynące z klinicznego działania inhibitorów ACE. Wykazano, że leki z tej grupy: poprawiają metabolizm glukozy w tkankach obwodowych [15], nie ingerują niekorzystnie w profil lipidowy [16], zmniejszają insulinooporność oraz zmniejszają albuminurię, nie ograniczając jednocześnie filtracji kłębuszkowej [17]. Obserwowano również mniejszą zachorowalność na cukrzycę typu 2 w grupie leczonej ramiprelem (badanie HOPE) [18].

Inhibitory ACE wykazują działanie nefroprotekcyjne: powodują zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego i przepuszczalności błony podstawnej dla albumin, zmniejszenie proliferacji macierzy i komórek mezangium kłębuszka, a w cukrzycy typu 1 ich stosowanie powoduje zmniejszenie liczby dializ, przeszczepów nerek i ogólnej śmiertelności. Leki z tej grupy cechuje również korzystne działanie kardioprotekcyjne: poprawiają czynność lewej komory oraz zmniejszają jej przerost poprzez korzystny wpływ na śródbłonek (wzrost produkcji NO) i stabilizację blaszki miażdżycowej [19].

Fogari i wsp. [20] w swoich badaniach porównywali wpływ perindoprylu i losartanu na insulino-warażliwość i stężenie fibrynogenu u osób z nadwagą i nadciśnieniem tętniczym w trakcie euglikemicznej „klamry” metabolicznej. Oba leki porównywalnie obniżały ciśnienie tętnicze. Stwierdzono istotne, w porównaniu z placebo i losartanem, obniżenie stężenia fibrynogenu oraz istotnie wyższą insulino-warażliwość przy stosowaniu perindoprylu.

W randomizowanym badaniu *Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial* (FACET) chorych na cukrzycę podzielono na 2 grupy: 1) leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny (fosinopril) i 2) blokerami kanałów wapniowych (amlodipina). W obu grupach uzyskano podobne obniżenie ciśnienia rozkurczowego. U chorych leczonych fosinoprelem obserwowano 50-procentowe zmniejszenie wskaźników występowania incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak: zawał serca, udar mózgu lub dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji [21].

Program *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes* (ABCD) był prospektywnym, randomizowanym badaniem, prowadzonym metodą ślepej próby, w którym porównywano wpływ umiarkowanego obniżenia ciśnienia tętniczego (rozkurczowe ciśnienie 80–89 mm Hg) oraz intensywnego leczenia (rozkurczowe ciśnienie 75 mm Hg) na częstość i progresję powikłań cukrzycy. Czterystu siedemdziesięciu chorych otrzymywało enalapril lub nisoldypinę. W ciągu 5 lat w obu grupach uzyskano podobne obniżenie ciśnienia, wyrównanie cukrzycy oraz stężenia lipidów w surowicy krwi. Wykazano natomiast istotnie wyższą częstość śmiertelnych oraz niezakończonych zgonem zawałów serca w grupie leczonej nisoldypiną [22]. Zaobserwowano również korzystny wpływ inhibitorów ACE na zmniejszenie mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę. Występowanie mikroalbuminurii uznano za niezależny czynnik ryzyka wczesnego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dotyczy to około 10% populacji ogólnej; 2,2% osób między 20. a 65. rokiem życia, 13–20%

— między 60. a 74. rokiem życia i 20–30% chorych na cukrzycę. Obecność mikroalbuminurii 2-krotnie zwiększa ryzyko śmiertelności z powodu powikłań sercowo-naczyniowych, dlatego też u chorych z białkomoczem powyżej 1 g na dobę zalecane docelowe wartości ciśnienia tętniczego wynoszą 125/75 mm Hg; trzeba jednak pamiętać, że nie należy zmniejszać ciśnienia rozkurczowego poniżej 70 mm Hg.

W badaniu *Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes-Heart Outcomes Prevention Evaluation Study* (MICRO-HOPE) brało udział 3577 osób powyżej 55. roku życia. Zastosowano w nim ramipril, który istotnie zmniejszał częstość zawału serca, udarów mózgu, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zabiegów rewaskularyzacji u chorych na cukrzycę z rozpoznaną IHD lub bez tej choroby, ale przy współistnieniu przynajmniej 1 czynnika ryzyka. W obserwacji tej uzyskano zmniejszenie o 34% liczby nowych przypadków cukrzycy w grupie osób bez cukrzycy [18].

Obecnie zaleca się stosowanie inhibitorów ACE u wszystkich chorych na cukrzycę zagrożonych dużym ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej, niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego.

Przy stosowaniu inhibitorów ACE należy zwracać uwagę na ich działania niepożądane, takie jak: hiperpotasemia, suchy kaszel (15–20%), hipotonia ortostatyczna (odwodnienie!), zaburzenie smaku. Nie należy podawać inhibitorów ACE chorym ze stężeniem kreatyniny powyżej 2 mg/dl, a dopuszczalne stężenie K^+ w surowicy w czasie leczenia wynosi 5,5 mEq/l.

Warto przytoczyć kilka zaleceń ADA z 2004 roku. U chorych na cukrzycę typu 1, u których występują nadciśnienie tętnicze i albuminuria (niezależnie od jej nasilenia), inhibitory ACE opóźniają postęp nefropatii. Z kolei u chorych na cukrzycę typu 2 z nadciśnieniem tętniczym i mikroalbuminurią inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny (AT1) opóźniają wystąpienie mikroalbuminurii, natomiast u osób z makroalbuminurią i niewydolnością nerek postęp nefropatii opóźniają antagoniści receptora angiotensyny II. Ponadto, aby uniknąć powikłań u chorych w podeszłym wieku, ciśnienie należy stopniowo obniżać [7].

Obecnie przeważa pogląd, że lekami drugiego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę są diuretyki lub leki β -adrenolityczne, w zależności od chorób współistniejących.

Leki moczopędne

Leki moczopędne włącza się do terapii, gdy nie ma wskazań do zastosowania leków β -adrenolitycznych (IHD, stan po przebytym zawale serca lub zastoinowa niewydolność serca) [14]. Leki moczopęd-

ne działają synergistycznie z inhibitorami ACE w obniżaniu ciśnienia, prawdopodobnie w wyniku zwiększenia stężenia reniny i skuteczności zahamowania enzymu konwertującego. U chorych na cukrzycę typu 2 z nadciśnieniem tętniczym pula całkowitego wymiennego sodu w organizmie jest większa i zmiana objętości osocza może w większym stopniu wpływać na ciśnienie tętnicze niż u osób bez cukrzycy. Z obserwacji wynika, że u 75% pacjentów leczonych kaptoprilem należy podać diuretyk. Ponadto, tiazydy i diuretyki pętlowe zmniejszają ryzyko hiperkaliemii u pacjentów leczonych inhibitorami ACE [23]. W badaniu *Systolic Hypertension in Elderly Program* (SHEP), aby osiągnąć pożądane ciśnienie [24], podawano niewielkie dawki chlortalidonu, natomiast podczas badania UKPDS [9] stosowano hydrochlorotiazyd lub furosemid.

Spośród leków moczopędnych przy stężeniu kreatyniny powyżej 159 mmol/l (1,8 mg/dl) lub klirensie kreatyniny poniżej 30 ml/min należy stosować diuretyki pętlowe. W przypadku źle wyrównanej cukrzycy preferuje się indapamid lub furosemid.

W badaniu *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES) 200 chorym na cukrzycę typu 2 ze skurczową niewydolnością serca, z towarzyszącą kreatyniną poniżej 2,5 mg/dl i stężeniem potasu poniżej 5,0 mEq/l, podano spironolakton (12,5–50 mg/d.) oprócz diuretyku pętlowego lub inhibitora ACE. Skutecznie obniżano ciśnienie tętnicze i nie wykazano niebezpiecznych incydentów hiperkaliemii [25].

Uważa się, że leki moczopędne ze względu na zmniejszanie stężenia potasu w komórce mogą upośledzać czynność wydzielniczą komórek β trzustki [26]. Ponadto, podkreśla się ich niekorzystny wpływ na gospodarkę lipidową (wzrost stężeń lipidów o niskiej gęstości i triglicerydów) i zwiększenie stężenia kwasu moczowego (diuretyki tiazydowe: hydrochlorotiazyd — Tialorid, chlortalidon — Hygroton, Urandil) [27]. W badaniu SHEP u osób otrzymujących chlortalidon w dawce 12,5–25,0 mg na dobę wykazano wzrost stężenia glukozy na czczo w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [24].

Indapamid w dawkach 1,25–2,5 mg na dobę obniżał ciśnienie tętnicze w podobnym stopniu jak hydrochlorotiazyd lub chlortalidon w dawkach 12,5–25,0 mg na dobę. Indapamid okazał się mieć mniejszy wpływ na gospodarkę węglowodanową niż inne leki moczopędne [28]. Wykazano również, że indapamid jest lekiem bezpiecznym u chorych w podeszłym wieku [29]. Badanie *Natrilix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria* (NESTOR), którego wyniki przedstawiono w 2002 roku, jest roczną obserwacją porów-

nującą wpływ indapamidu i enalaprilu na redukcję mikroalbuminurii u 570 chorych na cukrzycę typu 2 z nadciśnieniem tętniczym. W powyższym opracowaniu stwierdzono, że Tertensif SR (diuretyk o powolnym uwalnianiu) u chorych na cukrzycę typu 2 z nadciśnieniem tętniczym jest równie skuteczny jak inhibitor ACE (enalapril) w redukcji mikroalbuminurii. Oba leki równie skutecznie powodowały obniżenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Wykazano działanie nefroprotektoryjne indapamidu SR: redukcję mikroalbuminurii o 35% u wszystkich pacjentów leczonych indapamidem, a o 46% — u chorych powyżej 65. roku życia z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 [30].

Leki β -adrenolityczne

Jest to kolejna grupa leków coraz chętniej stosowana u chorych na cukrzycę. Przez wiele lat zwracano uwagę na ich cechy mogące niekorzystnie wpływać na gospodarkę węglowodanową. W badaniu *Atherosclerosis Risk in Communities Study* zaobserwowano, że mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia cukrzycy w populacji osób z nadciśnieniem tętniczym [31]. Nieselektywne leki β -adrenolityczne mogą powodować pogarszanie kontroli glikemii u chorych na cukrzycę z nadciśnieniem tętniczym [32], mogą zwiększać stężenie triglicerydów, lipidów o niskiej gęstości (VLDL) oraz obniżać stężenie cholesterolu frakcji HDL i maskować objawy hipoglikemii, opóźniając jej wykrycie. Stwierdzono, że selektywne leki β_1 -adrenolityczne powodują mniej zaburzeń metabolicznych niż ich nieselektywna postać [33]. Uważa się, że leki β -adrenolityczne mogą wpływać na metabolizm węglowodanów poprzez: zablokowanie receptorów β , co zmniejsza wydzielanie insuliny przez komórki β , utrudnienie działania insuliny — skurcz naczyń poprzez receptory β_1 , a także przyrost masy ciała, co wtórnie pogłębia insulinooporność.

W badaniu Chena i wsp. [34] wykazano, że u chorych na cukrzycę powyżej 65. roku życia wymagających leczenia insuliną lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi stosowanie leków β -adrenolitycznych po zawale serca nie wpływało istotnie na 6-miesięczny wskaźnik ponownej hospitalizacji z powodu powikłań cukrzycy, w porównaniu z osobami, które nie stosowały tych leków.

Obecnie zwraca się uwagę na przewagę zalet tych leków również w grupie chorych na cukrzycę. Leki β -adrenolityczne znacząco zmniejszają umieralność, dlatego zaleca się je chorym na cukrzycę i IHD, po przebytych zawale, a także w zastoinowej niewydolności serca [35]. Istotnie zmniejszają one również ryzyko udarów mózgu i powikłań IHD. Oprócz tego,

leki β -adrenolityczne, oprócz diuretyków, są najtańszą grupą leków hipotensyjnych.

Badanie UKPDS jest szandarowym badaniem, w których potwierdzono przydatność leków β -adrenolitycznych w terapii nadciśnienia tętniczego w cukrzycy. W badaniu tym wykazano, że atenolol, w podobnym stopniu jak kaptopril, powodował istotne zmniejszenie częstości powikłań o typie mikro- i makroangiopatii. W obu grupach uzyskano podobną redukcję wartości ciśnienia tętniczego [8, 9]. Po 4 latach terapii stężenie HbA_{1c} przy leczeniu atenolem wynosiło $7,5 \pm 1,4\%$, a kaptopriem — $7,0 \pm 1,4\%$. Wydaje się jednak, że pacjenci otrzymujący atenolol częściej wymagali podawania dodatkowego leku hipoglikemizującego oraz częściej stwierdzano u nich przyrost masy ciała niż w grupie leczonej kaptopriem [9].

U chorych na cukrzycę wskazane jest stosowanie selektywnych leków β -adrenolitycznych lub karwedilolu (nieselektywny lek β -adrenolityczny z komponentą leku α_1 -adrenolitycznego). W kilku badaniach, między innymi *Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment* (MOCHA) lub prowadzonym przez Packera i wsp., stwierdzono istotne obniżenie ryzyka zgonu oraz poprawę przeżycia wśród osób z zastoinową niewydolnością serca leczonych karwedilem.

W badaniu Giugliano i wsp. [36] po 24 tygodniach leczenia karwedilem lub atenolem u chorych na cukrzycę typu 2 z nadciśnieniem obniżenie ciśnienia tętniczego i regresja przerostu lewej komory serca były podobne, natomiast stopień wyrównania glikemii — różny. Po 3 miesiącach stosowania atenololu w dawce 50 mg na dobę nastąpił wzrost stężenia HbA_{1c} o 0,3%, natomiast po 3 miesiącach przyjmowania karwedilolu w dawce 25 mg na dobę stężenie HbA_{1c} obniżyło się o 0,1%. Stosowanie karwedilolu spowodowało poprawę profilu lipidowego. W grupie przyjmującej ten lek odnotowano zmniejszenie stężenia triglicerydów i wzrost stężenia cząstek VLDL.

Blokery kanałów wapniowych

Następną grupą leków przeciwnadciśnieniowych, które można stosować u chorych na cukrzycę, są blokery kanałów wapniowych. Leki te są obojętne metabolicznie, czyli nie nasilają zaburzeń lipidowych i nie pogarszają tolerancji glukozy. Wpływają one również korzystnie na profil lipidowy osocza [3]. Obserwowano właściwości nefroprotektoryjne tych leków, głównie werapamilu i diltiazemu w połączeniu z inhibitorem ACE [37]. Wykazano obniżenie mikroalbuminurii (diltiazem — Diltiazem, Dilzem, Oxycardil; werapamil — Isoptin, Staveran; amlody-

pina — Amlopin, Amlozek, Norvasc) oraz korzystny wpływ na filtrację kłębuszkową i regresję przerostu lewej komory serca. Stwierdzono także korzystny wpływ na krążenie obwodowe i wieńcowe, a także działanie antyarytmogenne [38, 39]. Z grupy pochodnych dihydropirydynowych w długotrwałej terapii nadciśnienia tętniczego należy stosować wyłącznie preparaty długodziałające.

Wieloletnie obserwacje w programie *The Systolic Hypertension in Europe* (Syst-Eur) dowiodły, że blokery kanałów wapniowych (nitrendypina) istotnie, bo o 42%, zmniejszają ryzyko udaru mózgu, szczególnie u osób w starszym wieku i z izolowanym nadciśnieniem skurczowym [40].

W badaniu STOP-2 porównywano 3 grupy leków: blokery kanałów wapniowych, leki β -adrenolityczne i inhibitory ACE w połączeniu z diuretykami. W analizie przeprowadzonej *post hoc* nie stwierdzono różnic w zakresie obniżenia ciśnienia tętniczego między grupami ani pod względem ryzyka wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych łącznie, ani pod względem umieralności ogólnej [41].

W badaniach *Nordic Diltiazem* (NORDIL) i *International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment* (INSIGHT) porównywano blokery kanałów wapniowych z lekami β -adrenolitycznymi i/lub diuretykiem. Osiągnięto podobne obniżenie ciśnienia tętniczego i nie stwierdzono różnic pod względem częstości sercowo-naczyniowych łącznych kryteriów oceny oraz umieralności ogólnej [42, 43]. Natomiast w badaniu *International Verapamil Study* (INVEST), w którym brało udział 22 000 pacjentów z chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym, u których stosowano werapamil (pochodną benzotiazepiny), stwierdzono równie skuteczne jak w czasie podawania leków β -adrenolitycznych zmniejszenie częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, również w podgrupie chorych na cukrzycę [44].

Inne leki stosowane u chorych na cukrzycę z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym

Blokery receptora angiotensyny II (AT1). Leki blokujące receptor angiotensyny mogą kompleksowo hamować system renina-angiotensyna poprzez blokowanie tkankowego receptora AT1 (podtyp 1) angiotensyny II. Preparaty z tej grupy są lepiej tolerowane przez chorych (co może zwiększać systematyczność ich przyjmowania), ponieważ rzadziej niż inhibitory ACE wywołują działania niepożądane, takie jak kaszel. Wykazano, że mikroalbuminurię zmniejszają blokery receptora angiotensyny II (AT1), takie jak: losartan (Cozaar, Xartan), irbesartan (Aprovel) lub

walsartan (Diovan). Najczęstszym działaniem niepożądanym jest obrzęk naczyniopochodny [45].

Blokery α_1 -adrenergiczne. Leki z tej grupy, do której należą doksazosyna i prazosyna, poprawiają wrażliwość tkanek na insulinę, korzystnie wpływają na gospodarkę lipidową (spadek stężeń cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, triglicerydów, a wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL), zwiększają insulinowrażliwość o 25%, obniżają stężenie glukozy, a także zwiększają aktywność fibrynolityczną osocza. Doksazosyna nie pogarsza potencji, rzadko powoduje hipotonię ortostatyczną, zmniejsza objawy łagodnego przerostu prostaty, a ponadto korzystnie wpływa na przerost lewej komory serca [46, 47].

W badaniu *Valsartan in Chronic Heart Failure Trial* (Val-Helf) walsartan w monoterapii u 366 osób powodował zmniejszenie o 33% całkowitej umieralności i o 44% liczby powikłań [48]. W badaniu *Losartan Intervention for Endpoints Reduction Hypertension* (LIFE) przeprowadzonym z udziałem 7998 osób wykazano 25-procentowe zmniejszenie liczby nowych przypadków cukrzycy w grupie leczonej losartanem w porównaniu z grupą leczoną atenololem [49]. W badaniu *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT), trwającym średnio 2,6 roku, które przeprowadzono u 1715 chorych na cukrzycę typu 2 z towarzyszącą proteinurią, leczenie irbesartanem obniżyło o 33% liczbę przypadków podwojenia stężenia kreatyniny ($p = 0,003$) i o 23% — rzadszego rozwoju schyłkowej niewydolności nerek ($p = 0,07$) (vs. placebo) [50]. W badaniu *Reduction in the Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL), trwającym 3,4 roku, analizowano działanie losartanu w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi (oprócz inhibitorów ACE!). Wzięło w nim udział 1513 chorych na cukrzycę typu 2 z proteinurią i wykazano zmniejszenie o 25% liczby przypadków podwojenia stężenia kreatyniny i o 23% — przypadków rozwoju niewydolności nerek [51].

Agoniści receptorów imidazolowych I1. Agoniści receptorów imidazolowych I1 — moksonidyna (Physiotens) i rilmenidyna (Tenaxum) — wpływają na hamowanie aktywności włókien współczulnych zaopatrujących nerki i bezpośrednio wpływają na receptory I1 w nerkach. Nie zaobserwowano ich niekorzystnego wpływu na metabolizm węglowodanów i profil lipidowy u badanych osób [52].

Leczenie skojarzone

W badaniach *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) i UKPDS 38 wprowadzono wielolekowe algorytmy terapii nadciśnienia tętniczego. Osiągnięto w nim założone wcześniej niskie wartości ciśnienia

tętniczego, a następnie wykazano, że lepsze wyniki osiągnięto w grupie leczonej intensywnie.

Do badania HOT wybrano losowo 18 790 pacjentów (1501 chorowało na cukrzycę) w wieku 50–80 lat. Chorych podzielono na 3 grupy, w których celem było osiągnięcie ciśnienia rozkurczowego: ≤ 90 , ≤ 85 i ≤ 80 mm Hg. Początkowo do badania włączano bloker kanałów wapniowych — felodypinę, a jeżeli nie osiągnięto ciśnienia docelowego, dodawano inhibitor ACE lub lek β -adrenolityczny, a następnie diuretyk. Po 6 miesiącach terapii, podawania co najmniej 2 leków wymagało odpowiednio: 48%, 59% i 66% pacjentów. W grupie chorych na cukrzycę z rozkurczowym ciśnieniem 80 mm Hg stwierdzono istotne zmniejszenie liczby incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z chorymi z grupy, w której ciśnienie wynosiło 90 mm Hg. Liczba incydentów sercowo-naczyniowych zmniejszyła się o 12,5 na 1000 pacjentolat. Ryzyko względne wynosiło 2,05. Ponadto, stwierdzono istotną redukcję śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie z ciśnieniem równym 80 mm Hg. Liczba zgonów zmniejszyła się o 7,4 na 1000 leczonych osób [53].

W badaniu UKPDS 38 porównywano efekty intensywnego utrzymywania ciśnienia na poziomie mniejszym niż 150/85 mm Hg i mniej intensywnego obniżania ciśnienia poniżej 180/105 mm Hg. Do badania włączono 1148 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie 160/94 mm Hg) i cukrzycą typu 2 (w wieku 25–65 lat, śr. wieku 56 lat). Chorych losowo przydzielano do obu grup (odpowiednio: $n = 758$ i $n = 390$). Mediana czasu obserwacji wynosiła 8,4 roku. W grupie chorych z nadciśnieniem leczonym intensywnie stosowano inhibitor ACE (kaptopril) lub lek β -adrenolityczny (atenolol), co pomogło osiągnąć średnią wartość ciśnienia tętniczego 144/87 mm Hg. W grupie, w której terapia była mniej intensywna, średnia wartość ciśnienia tętniczego wynosiła 154/87 mm Hg. Intensywne leczenie spowodowało redukcję wystąpienia ryzyka powikłań cukrzycy oraz zgonów związanych z cukrzycą odpowiednio o 24% i 32%. W badaniu UKPDS 38 utrzymanie ciśnienia tętniczego na poziomie 150/85 mm Hg wymagało zastosowania 2 leków u 60% i 3 leków u 30% pacjentów [8]. Według zaleceń ADA z 2004 roku chorych, u których mimo stosowania kilku leków hipotensyjnych nie osiągnięto pożądanej wartości ciśnienia tętniczego, należy kierować do lekarza mającego doświadczenie w leczeniu nadciśnienia tętniczego [7].

Nowe leki w terapii nadciśnienia u chorych na cukrzycę to inhibitory obojętnej endopeptydazy, powodujące hamowanie hydrolizy peptydów wazo-

aktywnych, wzrost stężenia przedsionkowego peptydu natriuretycznego w surowicy, które przez to działają natriuretycznie, diuretycznie, hipotensyjnie, co może doprowadzić do regresji przerostu lewej komory i zmniejszenia albuminurii [54]. W analizie Thibonnier i wsp. [55] wykazano, że antagoniści receptorów wazopresyny u chorych na cukrzycę typu 2 mogą powodować zmniejszenie mikroalbuminurii.

Zatem leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę przede wszystkim polega na indywidualizacji leczenia zależnie od schorzeń towarzyszących, odejściu od monoterapii dużymi dawkami leków oraz stosowaniu terapii skojarzonej. Lekami pierwszego rzutu są inhibitory ACE. Kardioselektywne leki β -adrenolityczne stosuje się u wszystkich chorych na cukrzycę i IHD w prewencji wtórnej. W nefropatii preferuje się diuretyki pętlowe i wazodylatatory, blokery kanałów wapniowych i ośrodkowo działające inhibitory układu współczulnego. Zasadniczym celem leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę jest zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, a w konsekwencji — obniżenie ryzyka zgonu.

PIŚMIENICTWO

- Hayashi T., Tsumura K., Suematsu C., Endo G., Fujii S., Okada K.: High normal blood pressure, hypertension, and the risk of type 2 diabetes in Japanese men. The Osaka Health Survey. *Diabetes Care* 1999; 22: 1683–1687.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (supl. 1): S15–S35.
- Calo L., Davis P.A., Cantaro S. i wsp.: Effect of doxazosin in mild to moderate hypertensive patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 1998; 35: 96–100.
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R.: Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2575.
- Kaplan N.M.: Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: guidelines based on current evidence. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 1079–1083.
- Arauz-Pacheco C., Parrott M.A., Raskin P.: American Diabetes Association. Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004; (supl. 1): S65–S67.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 713–720.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 720–726.

11. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension Guidelines Committee. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
12. Whitworth J.A.: World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1983–1992.
13. Haire-Joshu D., Glasgow R.E., Tibbs T.L.: American Diabetes Association. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (supl. 1): S74–S75.
14. Blackshear J.L., Schwartz G.L.: Step care therapy for hypertension in diabetic patients. *Mayo Clin. Proc.* 2001; 76: 1266–1274.
15. Jandrain B., Herbaut C., Depoorter J.C., Voorde K.V.: Long-term (1 year) acceptability of perindopril in type II diabetic patients with hypertension. *Am. J. Med.* 1992; 92 (4B): 915–945.
16. Ismail N., Becker B., Strzelczyk P., Ritz E.: Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1999; 55: 1–28.
17. Lacourciere Y., Nadeau A., Poirier L., Tancrede G.: Captopril or conventional therapy in hypertensive type II diabetics. Three-year analysis. *Hypertension* 1993; 21: 786–794.
18. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
19. Bakris G.L., Williams M., Dworkin L. i wsp.: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 36: 646–661.
20. Fogari R., Zoppi A., Lazzari P. i wsp.: ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 32: 616–620.
21. Tatti P., Pahor M., Byington R.P. i wsp.: Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
22. Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R., Biggstaff S.L., Gifford N., Schrier R.W.: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 645–652.
23. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D.: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1456–1462.
24. Savage P.J., Pressel S.L., Curb J.D. i wsp.: Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 741–751.
25. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. i wsp.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717.
26. Ramsay L.E., Yeo W.W., Jackson P.R.: Influence of diuretics, calcium antagonists, and alpha-blockers on insulin sensitivity and glucose tolerance in hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 20: S49.
27. Ames R.P., Hill P.: Elevation of serum lipid levels during diuretic therapy of hypertension. *Am. J. Med.* 1976; 61: 748–757.
28. Leonetti G., Rappelli A., Salvetti A., Scapellato L.: Long-term effects of indapamide: final results of a two-year Italian multicenter study in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65: 67H–71H.
29. Curb J.D., Pressel S.L., Cutler J.A. i wsp.: Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1886–1892.
30. Marre M., Fernandez M., Garcia-Puig J., Halabe A., Hermansen K., Ionescu-Trigoviste C. i wsp. w imieniu badaczy NESTOR Study Group: Value of Natrilix SR in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J. Hypertens.* 2002; 20: A338.
31. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E., Wofford M.R., Brancati F.L.: Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 905–912.
32. Guzman C.B., Sowers J.R.: Special considerations in the therapy of diabetic hypertension. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1999; 41: 461–470.
33. Lager I., Blohme G., Smith U.: Effect of cardioselective and non-selective beta-blockade on the hypoglycaemic response in insulin-dependent diabetics. *Lancet* 1979; 1: 458–462.
34. Chen J., Marciniak T.A., Radford M.J., Wang Y., Krumholz H.M.: Beta-blocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients. Results from the National Cooperative Cardiovascular Project. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1388–1394.
35. Jonas M., Reicher-Reiss H., Boyko V. i wsp.: Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 1273–1277.
36. Giugliano D., Acampora R., Marfella R. i wsp.: Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 955–959.
37. Rachmani R., Levi Z., Slavachevsky I., Half-Onn E., Ravid M.: Effect of an alpha-adrenergic blocker, and ACE inhibitor and hydrochlorothiazide on blood pressure and on renal function in type 2 diabetic patients with hypertension and albuminuria. A randomized cross-over study. *Nephron* 1998; 2: 175–182.
38. Abernethy D.R., Schwartz J.B.: Calcium — Antagonist Drugs. *The New Engl. Med.* 1999; 341: 1447–1457.
39. Bracht C., Yan X.W., Brunner-LaRocca H.P., Sutsch G., Amann F.W., Kiowski W.: Isradipine improves endothelium-dependent vasodilation in normotensive coronary artery disease patients with hypercholesterolemia. *J. Hypertens.* 2001; 5: 899–905.
40. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W.H. i wsp.: Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 677–684.
41. Lindholm L.H., Hansson L., Ekblom T. i wsp.: Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with hypertension-2. STOP Hypertension 2 Study Group. *J. Hypertens.* 2000; 18: 1671–1675.
42. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. i wsp.: Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *Lancet* 2000; 356: 359–372.
43. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. i wsp.: Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–372.
44. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. i wsp.: INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium

- antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.
45. Lacourciere Y., Belanger A., Godin C. i wsp.: Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int.* 2000; 58 (2): 762–769.
 46. Grimm R.H. Jr, Flack J.M., Grandits G.A. i wsp.: Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Research Group. *JAMA* 1996; 275: 1549–1556.
 47. Hirano T., Yoshino G., Kashiwazaki K., Adachi M.: Doxazosin reduces prevalence of small dense low density lipoprotein and remnant-like particle cholesterol levels in nondiabetic and diabetic hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14 (9 Pt 1): 908–913.
 48. Cohn J.N., Tognoni G.: Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1667.
 49. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp.: LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
 50. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. i wsp.: Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 851–860.
 51. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. i wsp.: RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861–869.
 52. Trenkwalder P.: Effects of candesartan cilexetil on glucose homeostasis. Multicenter Study Group. *Basic. Res. Cardiol.* 1998; 93: 140.
 53. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
 54. Tikkanen T., Tikkanen I., Rockell M.D. i wsp.: Dual inhibition of neutral endopeptidase and angiotensin-converting enzyme in rats with hypertension and diabetes mellitus. *Hypertension* 1998; 32: 778–785.
 55. Thibonnier M., Kilani A., Rahman M. i wsp.: Effects of the non-peptide V(1) vasopressin receptor antagonist SR49059 in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 1293–1300.